

WO2006100081

Publication Title:

SUBSTITUTED OXINDOLE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE LATTER AND USE THEREOF

Abstract:

Abstract of WO 2006100081

(A2) Translate this text The invention relates to novel oxindole derivatives of general formula (I), in which the substituents R¹, R², R³, Y¹, Y², m, n, W, X, B and Z are defined as cited in claim 1, to medicaments containing said derivatives and to the use of the latter for the prophylaxis and/or treatment of vasopressin-dependent and/or oxytocin-dependent diseases.

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/100081 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 417/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

(74) Anwalt: REITSTÖTTER-KINZEBACH; Reitstötter,
Kinzebach & Partner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059
Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002684

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. März 2006 (23.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

60/664,899 24. März 2005 (24.03.2005) US
10 2005 014 904.9 26. März 2005 (26.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE];
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried
[DE/DE]; Haeusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE).
OOST, Thorsten [DE/DE]; Gaisbergerstrasse 21, 69115
Heidelberg (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Frei-
heitstrasse 73, 67434 Neustadt (DE). HORNBERGER,
Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, 67434 Neustadt
(DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstr. 129, 67065
Ludwigshafen (DE). GENESTE, Hervé [FR/DE]; Re-
hbachstr. 42, 67141 Neuhofen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

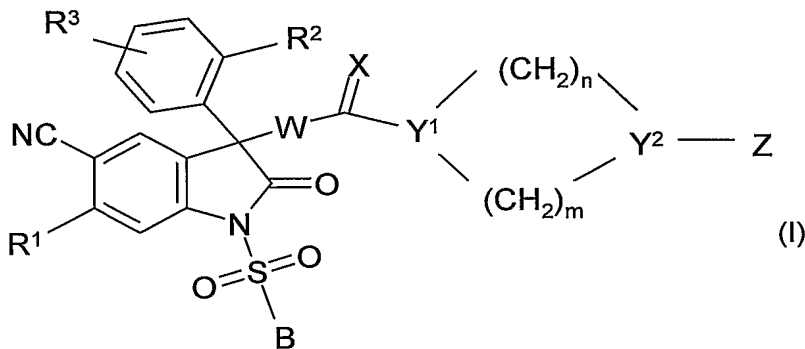
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED OXINDOLE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE LATTER AND USE
THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXINDOL-DERIVATE, DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VER-
WENDUNG



(57) Abstract: The invention relates
to novel oxindole derivatives of
general formula (I), in which the
substituents R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , m , n ,
 W , X , B and Z are defined as cited in
claim 1, to medicaments containing
said derivatives and to the use of
the latter for the prophylaxis and/or
treatment of vasopressin-dependent
and/or oxytocin-dependent diseases.

(57) Zusammenfassung: Die
vorliegende Erfindung betrifft neue
Oxindol-Derivate der allgemeinen
Formel (I), worin die Substituenten

R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , m , n , W , X , B und Z wie in Anspruch 1 definiert sind, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur
Prophylaxe und/oder Behandlung von Vasopressin-abhängigen und/oder Oxytocinabhängigen Krankheiten.

WO 2006/100081 A2

Substituierte Oxindol-Derivate, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxindol-Derivate, diese enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Vasopressin (AVP) ist ein endogenes Hormon, das verschiedene Wirkungen an
10 Organen und Geweben ausübt. Vasopressin ist verwandt mit Oxytocin (OT), so dass man beide Peptide zu einer Vasopressin/Oxytocin-Familie zusammenfasst. In verschiedenen Krankheitszuständen vermutet man, dass das Vasopressin/Oxytocin-System eine Rolle spielt, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz und Bluthochdruck. Derzeit sind drei Vasopressin-Rezeptoren (V1a-, V1b- bzw. V3- und V2-
15 Rezeptoren) und ein Oxytocin-Rezeptor (OT-Rezeptor) bekannt, über die Vasopressin und Oxytocin ihre Wirkungen vermittelt. Antagonisten dieser Rezeptoren, insbesondere auch Antagonisten, die spezifisch nur einen der obigen Rezeptoren binden, stellen neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Krankheiten dar. (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740). Beispielsweise wurde
20 gefunden, dass ein selektiver Antagonist des Vasopressin V1b-Rezeptors in Tiermodellen anxiolytische und anti-depressive Wirkungen ausübt (Griebel et al., PNAS 2002, 99, 6370; Serradeil-Le Gal et al., J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300, 1122). Da die beschriebenen Modelle eine gewisse Vorhersagekraft für die zu erwartenden klinischen Wirkungen haben, sind Antagonisten des V1b-Rezeptors zur Behand-
25 lung von emotionalen Störungen oder Erkrankungen, wie z.B. Stress, Angstzuständen und/oder Depression, von besonderem Interesse.

Oxytocin ist ein in neurosekretorischen Neuronen des Hypothalamus gebildetes und – gebunden an Neurophysine – zum Hypophysenhinterlappen transportiertes
30 und dort gespeichertes Hormon. Oxytocin regt die Kontraktion der Uterusmuskulatur und der myoepithelialen Zellen der Brustdrüse (Milchejektion) an; die Kontraktionsbereitschaft des Uterus wird durch Östrogene (fördernde Wirkung) und Gestagene (hemmende Wirkung) variiert. Der Abbau von Oxytocin erfolgt durch das Enzym Oxytocinase. Oxytocin findet Anwendung in der Geburtshilfe (z.B. zur Ge-

burtseinleitung, bei postpartaler Uterusatonie) (zitiert aus: Roche Lexikon Medizin 5. Auflage).

5 In der vorliegenden Anmeldung werden neue substituierte Oxindole beschrieben, die in 1-Stellung eine Arylsulfonyl-Gruppe tragen. 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one wurden bereits als Liganden der Vasopressin-Rezeptoren beschrieben. In WO 93/15051, WO95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/64668 und WO 01/98295 wurden Derivate beschrieben, die vom Oxindol-Gerüst abgeleitet sind und in 1-Stellung Arylsulfonylgruppen tragen. Diese Verbindungen
10 unterscheiden sich wesentlich in der Substitution in 3-Stellung.

Insbesondere werden in der WO 93/15051 und WO 98/25901 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Liganden der Vasopressinrezeptoren beschrieben, bei denen das Oxindol-Gerüst in der 3-Stellung durch zwei Alkylradikale substituiert ist,
15 die ebenfalls ein Cycloalkylradikal (Spiroverknüpfung) sein können. Als Alternative kann der Spiroring Heteroatome, wie Sauerstoff und Stickstoff (wahlweise mit Substituenten), enthalten.

Die WO 95/18105 beschreibt 1-Phenylsulfonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one als Li-
20 ganden der Vasopressinrezeptoren, die ein Stickstoffatom in der 3-Stellung besitzen. Zusätzlich sind in der 3-Stellung Radikale gebunden, die Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Benzylradikale sein können (jeweils wahlweise mit Substituenten).

Andere Veröffentlichungen, zum Beispiel WO 01/55130, beschreiben Verbindun-
25 gen, die Stickstoff enthaltende Ringe besitzen (z.B. Prolin, Homoprolin, Morpholin, Tetrahydroisochinolin, Dihydroindol; jeweils wahlweise mit Substituenten), die über ihr Stickstoffatom zur 3-Stellung des Oxindol-Gerüsts gebunden sind, die jedoch durch Phenylsulfonyl- oder Phenyl-Gruppen (wahlweise mit Substituenten) sowohl in der 1-Stellung als auch der 3-Stellung am Oxindolring substituiert sind.

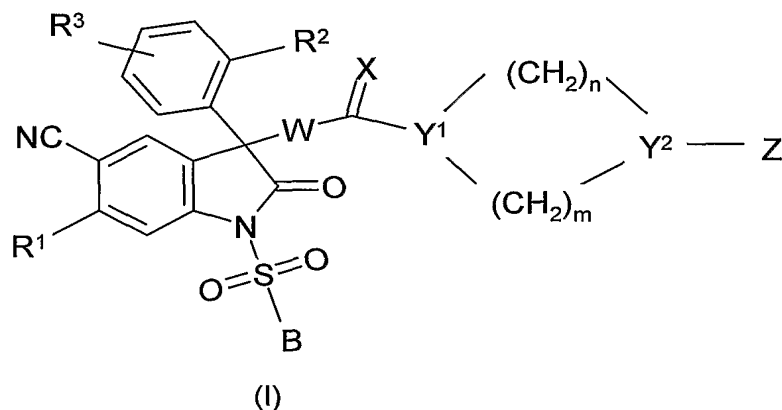
30 In WO 03/008407 sind 1-Phenylsulfonyl-oxindole beschrieben, in denen in 3-Stellung Pyridylpiperazine über eine Oxycarbonyl-Gruppe am Oxindol gebunden sind.

35 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neuartige Verbindungen zur Behand-

lung oder Prophylaxe von verschiedenen Vasopressin-abhängigen oder Oxytocin-abhängigen Krankheiten zur Verfügung zu stellen. Die Verbindungen sollten eine hohe und selektive Aktivität für einen der Rezeptoren aus der Vasopressin/Oxytocin-Rezeptorfamilie, insbesondere dem V1b-Rezeptor, aufweisen. Weiterhin, sollten die Verbindungen Verbesserungen gegenüber den bekannten Verbindungen zeigen, insbesondere höhere Selektivität gegenüber der Bindung an den V1a- und OT-Rezeptoren, bessere metabolische Stabilität und bessere pharmakologische Aktivität in geeigneten Modellen, die prognostische Aussagen für die Anwendung in der Therapie ermöglichen.

10

Die Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



15

worin

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, O -(C_1 - C_4 -Alkyl), Cl oder F ist;

20 R^2 O - C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, oder Cl ist;

25 R^3 Wasserstoff, F, Cl, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $CON(C_1-C_4$ -Alkyl)(C_1-C_4 -Alkyl), $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0$ - C_4 -Alkyl)en) $CONH_2$, $NH(C_0$ - C_4 -Alkyl)en) $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{1-2}$ -OH, O - C_1 - C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ - O - C_1 - C_4 -Alkyl, O - C_0 - C_4 -Alkyl)en-Phenyl, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl ist;

B ein mono-, bi- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem

darstellt, das aus 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Ringgliedern bestehen kann, wobei die Ringglieder neben Kohlenstoff auch ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder sieben gleiche oder verschiedene Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S sein können und die Heteroglieder in einem, in zweien oder verteilt in den Cyclen stehen können, wobei das Ringsystem maximal gleichzeitig ein S-Ringglied, zwei O-Ringglieder und 4 N-Ringglieder enthalten kann, und wobei das Ringsystem aber mindestens ein S-, O- oder N-Ringglied enthält,

10

wobei

B zusätzlich mit einem, zwei, drei oder vier Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^4 , R^5 , R^6 und R^7 substituiert sein kann, wobei R^4 , R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NH(C_{0-4}\text{-Alkyl})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, $O-C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, $O-C_0-C_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Phenyl, $C_1-C_6\text{-Alkyl}$, $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ und $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$;

20

W O, CH_2 oder NH ist;

25

X O, NH oder N-CN ist; und

Y^1 C oder N ist;

30

Y^2 C oder N ist;

m 1 oder 2 ist;

n 2 oder 3 ist;

35

Z ein mono-, bi- oder tricyclischer heteroaromatischer Ring mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen als Ringglieder und 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N, S und O, als Ringglieder ist,

wobei Z zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann; wobei R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, nämlich

R^8 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkyl})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkyl})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

R^9 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkyl})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkyl})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

und

R^{10} Wasserstoff, Cl, F, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl oder C_0-C_4 -Alkyl-Phenyl sein kann;

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der ge-

nannten Verbindungen.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- 5 R^1 ist Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, O-(C₁-C₄-Alkyl), Cl oder F;
- 10 R^2 ist O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, oder Cl ;
- 15 R^3 ist Wasserstoff, F, Cl, (CH₂)₀₋₂-CN, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONH(C₁-C₄-Alkyl), CON(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl), NHCHO, NHCONH₂, NH(C₀-C₄-Alkylen)CONH₂, NH(C₀-C₄-Alkylen)CONH(C₁-C₄-Alkyl), NHCOCH₃, NO₂, (CH₂)₁₋₂-OH, O-C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)₁₋₂-O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₀-C₄-Alkylen-Phenyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl;
- 20 B stellt ein mono-, bi- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem dar, das aus 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Ringgliedern bestehen kann, wobei die Ringglieder neben Kohlenstoff auch ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder sieben gleiche oder verschiedene Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S sein können und die Heteroglieder in einem, in zweien oder verteilt in den Cyclen stehen können, wobei das
- 25 Ringsystem maximal gleichzeitig ein S-Ringglied, zwei O-Ringglieder und 4 N-Ringglieder enthalten kann, und wobei das Ringsystem aber mindestens ein S-, O- oder N-Ringglied enthält,
- 30 wobei B zusätzlich mit einem, zwei, drei oder vier Resten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ substituiert sein kann, wobei R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, I, F, (CH₂)₀₋₂-CN, CF₃, OCF₃, CONH₂, CONH(C₁-C₄-Alkyl), CON(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl), NHCHO, NH(C₀-C₄-Alkylen)CONH(C₁-C₄-Alkyl), NHCOCH₃, NO₂, OH,
- 35

7

O-C₁-C₄-Alkyl, (CH₂)₀₋₂-O-(CH₂)₀₋₃-CH₃, O-C₀-C₄-Alkylen-Phenyl,
Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl;

5 W ist O, CH₂ oder NH;

X ist O, NH oder N-CN;

Y¹ ist C oder N;

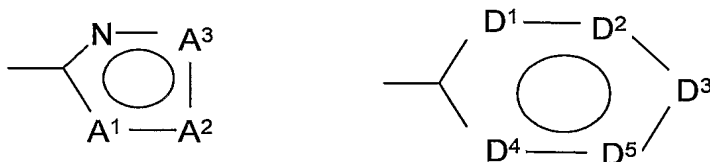
10 Y² ist C oder N;

m ist 1 oder 2;

n ist 2 oder 3;

15

Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten



20

oder

25

Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, 5-Azaindolyl, 6-Azaindolyl, 7-Azaindolyl, Imidazo[1,5-a]pyridinyl und Pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, wobei

A² und A³ unabhängig voneinander N oder C sein können;

A¹ N, C, O oder S sein kann;

30

D¹, D², D³, D⁴ und D⁵ unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei mindestens eine der Variablen D¹, D², D³, D⁴ oder D⁵ N

ist

und wobei Z jeweils zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, nämlich

R^8 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

R^9 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

und

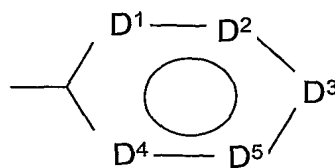
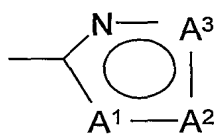
R^{10} Wasserstoff, Cl, F, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl oder C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl sein kann;

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

- R^1 ist Wasserstoff;,
- 5 B ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Imidazolyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Chinoxaliny, Chinazoliny, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl und Indolyl und der ausgewählte Rest kann mit einem, zwei, drei oder vier Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten R^4 , R^5 , R^6 und R^7 substituiert sein, wobei R^4 , R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO_2 , O- C_1 - C_4 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- $(CH_2)_{0-2}$ - CH_3 und C_1 - C_6 -Alkyl;
- 10 R^2 ist O- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, oder Cl;
- R^3 ist Wasserstoff, F, Cl, CF_3 , OC $_1$ - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkyl;
- 20 W ist O, NH oder CH_2 ;
- X ist O, NH oder N-CN;
- Y^1 ist C oder N;
- 25 Y^2 ist C oder N;
- m ist 1 oder 2;
- 30 n ist 2 oder 3;
- Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten

10



oder

5 Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, 5-Azaindolyl, 6-Azaindolyl, 7-Azaindolyl, Imidazo[1,5-a]pyridinyl und Pyrazolo[1,5-a]pyridinyl,

10 wobei

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

A^1 N, C, O oder S sein kann;

15

D^1 , D^2 , D^3 , D^4 und D^5 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten C oder N sein können, wobei aber mindestens eine der Variablen D^1 , D^2 , D^3 , D^4 oder D^5 N ist

20

und wobei

Z jeweils zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

25

R^8 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

30

R^9 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

R^{10} Wasserstoff, F, Cl oder C_1 - C_4 -Alkyl sein kann;

5 sowie ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen..

10 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R^1 ist Wasserstoff;

15 R^2 ist OCH_2CH_3 ;

R^3 ist Wasserstoff;

20 B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Chinoliny, Thienyl, Pyridyl und Pyrimidinyl, die jeweils mit den Resten R^4 und R^5 substituiert sein können, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO_2 , O - C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl,;

25 W ist O, CH_2 oder NH;

X ist CO, NH oder N-CN;

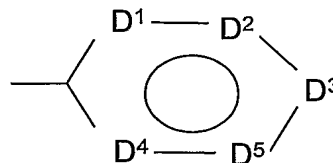
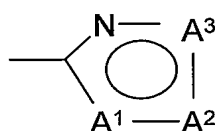
30 Y^1 ist C oder N;

Y^2 ist C oder N;

m ist 2;

35 n ist 2;

Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten



5

, wobei

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

10

A^1 N, C, O oder S sein kann;

D^1 , D^2 , D^3 , D^4 und D^5 unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei aber mindestens eine der Variablen D^1 , D^2 , D^3 , D^4 oder D^5 N ist

15

und wobei

Z jeweils durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

20

R^8 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, OC- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

25

R^9 Wasserstoff, F, Cl, OCH_3 oder C_1 - C_4 -Alkyl sein kann;

R^{10} Wasserstoff ist;

30

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen, bereitgestellt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen aufweisen:

5

R^1 ist Wasserstoff;

R^2 ist OCH_2CH_3 ;

10

R^3 ist Wasserstoff;

15

B ist ein cyclischer Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Chinoliny, Thienyl, Pyridyl und Pyrimidinyl, die jeweils mit den Resten R^4 und R^5 substituiert sein können, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO_2 , O- C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl;

20

W ist O, CH_2 oder NH;

X ist CO oder NH;

Y^1 ist N;

25

Y^2 ist N;

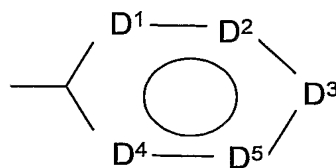
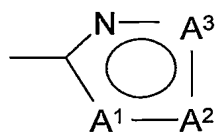
m ist 2;

n ist 2;

30

Z ist ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten

14



wobei

5

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

A^1 N, C, O oder S sein kann;

10

D^1 , D^2 , D^3 , D^4 und D^5 unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei mindestens eine der Variablen D^1 , D^2 , D^3 , D^4 oder D^5 N ist

15

und wobei Z jeweils durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

20

R^8 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, OC- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

R^9 Wasserstoff, F, Cl, OCH_3 oder C_1 - C_4 -Alkyl sein kann;

R^{10} Wasserstoff ist;

25

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

30

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einer Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner etwa 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM,

z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM .

5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.

10 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.

15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin (OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(OT)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.

20 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a
25 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B.
30 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist..

35 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der

allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(OT)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ und $K_i(V2)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der

allgemeinen Formel (I), die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM, vorzugsweise nicht mehr als 50 nM, z. B. 0,01nM bis kleiner 100nM, oder 0,1nM bis kleiner 100nM oder 10nM bis kleiner 100nM oder 0,1nM bis 50nM, oder 1nM bis 50nM, und gleichzeitige Selektivitäten
5 zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a, dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$, $K_i(V2)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.

- 10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

15

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen und/oder Oxytocin-abhängigen Krankheiten.

20

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus von Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und zur Verzögerung der Miktion.

25

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarer Spasmus, instabile Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des
30
35

Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit, bereitgestellt.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen.

- 10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen.

- 15 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.

- 20 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.

- 25 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Cushing-Syndroms.

- 30 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie vorstehend beschrieben zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schlafstörungen.

- 35 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie vorstehend beschrieben zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von depressiven Erkrankungen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verfahren zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung eines Säugetiers, das einer Behandlung bedarf, durch Verabreichen einer wirksamen Menge von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung von mindestens einer Krankheit wie vorstehend beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform des oben beschriebenen Verfahrens handelt es sich bei dem Säugetier um einen Menschen, ein nichtmenschliches Tier oder ein nichtmenschliches transgenes Tier.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei dem die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach an sich bekannten Verfahrensschritten und/oder unter analoger Anwendung von an sich bekannten Verfahrensschritten für den zuständigen Fachmann in Kenntnis der vorliegenden Erfindung herstellbar sind.

Jede dieser bevorzugten Definitionen einer Variablen kann mit beliebigen Definitionen der restlichen Variablen kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate oder als enantiomerenreine oder diastereomerenreine Verbindungen vorliegen. Des Weiteren können die Verbindungen in Nichtsalzform oder gegebenenfalls als Salzform mit physiologisch verträgliche Säuren bzw. Basen vorliegen und ebenso können Prodrugs vorliegen.

Physiologisch verträgliche Salze können beispielsweise mit folgenden Anionen gebildet werden:

Chlorid, Bromid, Phosphat, Carbonat, Nitrat, Perchlorat, Sulfat, Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Benzoat, Ascorbat, Cinnamat, Glycollat, Methansulfonat, Formiat, Malonat, Naphthalin-2-sulfonat, Tosylate, Salicylat und/oder Acetat. Weitere geeignete Säuren sind zum Beispiel in „Fortschritte der Arzneimittelforschung“, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S.224-285 aufgelistet.

Im Sinne der vorliegenden Beschreibung umfassen die Begriffe "Alkyl" oder "Alkylen" immer unverzweigtes oder verzweigtes "Alkyl" oder "Alkylen".

C₁-C₄-Alkyl ist im Sinne der Beschreibung vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-
5 Propyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl.

C₀-Alkylen oder (CH₂)₀ bezeichnen im Sinne der Beschreibung eine Einfachbindung.

10 C₁-C₄-Alkylen ist im Sinne der Beschreibung Methylen, Ethylen oder verzweigtes oder unverzweigtes Propylen oder Butylen.

C₁-C₆-Alkyl ist im Sinne der Beschreibung Methyl, Ethyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl, d.h. Methyl,
15 Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl oder t-Butyl.

C₁-C₆-Alkylen ist im Sinne der Beschreibung Methylen, Ethylen oder verzweigtes oder unverzweigtes Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, bevorzugt C₁-C₄-Alkylen, d.h. Methylen, Ethylen oder verzweigtes oder unverzweigtes Propylen oder
20 Butylen.

Heteroaromatische Ringe ist im Sinne der Beschreibung Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzothiophenyl.
25

Heteroaromatische mono, bi- oder tricyclische Ringsysteme sind im Sinne der Beschreibung Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzothiophenyl, Carbazolyl, Dibenzoazepinyl, Dibenzothiophenyl, Dibenzofuranyl.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nach Verabreichung auf verschiedenen Wegen, insbesondere oral, wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Affinität zu Vasopressin-Rezeptoren, insbesondere dem Vasopressin-Rezeptor-Subtypen V1b. Da die verschiedenen Vasopressin-Rezeptoren sehr unterschiedliche Effekte des Vasopressins übermitteln (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740; Seradeil-Le Gal, C, et al.; Prog Brain Res. 2002; 139:197-210), ist es von besonderer Bedeutung, Wirkungen selektiv auf zum Beispiel einen Vasopressin-Rezeptor zu erhalten, um so den gewünschten Effekt zu erzielen, ohne gleichzeitig erhebliche Nebenwirkungen zu verursachen. So vermittelt Vasopressin zum Beispiel über den Rezeptor V2, Wirkungen auf die Niere und deren Funktion und dies wäre bei einer möglichen Behandlung von CNS-Erkrankungen unerwünscht. Demnach kommt neben der eigentlichen Affinität am Zielrezeptor auch der Selektivität gegenüber den anderen Vasopressin-Rezeptoren besondere Bedeutung zu. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen den Vorteil, sehr gute Affinitäten zu dem Vasopressin-Rezeptor V1b zu haben, und gleichzeitig eine verbesserte Selektivität gegenüber den anderen Rezeptoren wie V1a, V2 und OT aufzuweisen.

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bereit, bei denen der Krankheitsverlauf zumindest teilweise von Vasopressin abhängt, d.h. Krankheiten, die einen erhöhten Vasopressin- oder Oxytocin-Spiegel zeigen, der mittelbar oder indirekt zum Krankheitsbild beitragen kann.

Weiterhin stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bereit, wie zum Beispiel Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und/oder zur Verzögerung der Miktion.

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von folgenden Krankheiten zur Verfügung: Hypertonie, pulmonare Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarer Spasmus, instabile Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme,

renaler Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischer Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretende Emesis bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von verschiedenen Vasopressin-abhängigen oder Oxytocin-abhängigen Beschwerden, die zentralnervöse Ursachen oder Veränderungen in der HPA-Achse (hypothalamic pituitary adrenal axis) aufweisen, verwendet werden, zum Beispiel bei affektiven Störungen, wie depressiven Störungen und bipolaren Störungen. Dazu gehören zum Beispiel dysthyme Störungen, Phobien, posttraumatische Belastungsstörungen, generelle Angststörungen, Panikstörungen, saisonale Depressionen und Schlafstörungen. Zu den mit den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen, die mit Veränderungen der HPA-Achse einhergehen, zählen auch die mit einem Drogenentzug, insbesondere einem Entzug opioider Drogen oder Kokain verbundenen Störungen, einschließlich der erhöhten Rückfallneigung ehemals abhängiger Individuen.

Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bei Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel generalisierten Angststörungen, Phobien, posttraumatischen Angststörungen, panischen Angststörungen, obsessiv-zwanghaften Angststörungen, akuten stressabhängigen Angststörungen und Sozialphobie. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Gedächtnisleistungsstörungen, Morbus Alzheimer, Psychosen, psychotischen Störungen, Schlafstörungen und/oder dem Cushing Syndrom eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von psychotischen Erkrankungen/Störungen wie Schizophrenie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von vasomotorischen Störungen (Vasomotorische Symptome VMS) wie Hitzewallungen oder Nachtschweiß, und somit auch zur Prophylaxe der damit verbundenen Folgestörungen wie Schlafmangel und daraus resultierende Erkrankungen bzw. Störungen.

35

Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und geeignete Arzneiträger enthalten.

- 5 Diese Arzneiträger werden entsprechend der pharmazeutischen Form und der gewünschten Applikationsart gewählt.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder gegebenenfalls geeignete Salze dieser Verbindungen können zur Herstellung von pharmazeu-
- 10 tischen Zusammensetzungen zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen oder rektalen Verabreichung verwendet werden und Tieren oder Menschen in einheitlichen Verabreichungsformen, gemischt mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern, zur Prophylaxe oder Behandlung der obigen Störungen oder Krankheiten
- 15 verabreicht werden.

- Die geeigneten einheitlichen Verabreichungsformen beinhalten Formen zur oralen Verabreichung, wie Tabletten, Gelatinekapseln, Pulver, Körnchen und Lösungen oder Suspensionen zur oralen Einnahme, Formen zur sublingualen, bukkalen,
- 20 intratrachealen oder intranasealen Verabreichung, Aerosole, Implantate, Formen der subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung und Formen der rektalen Verabreichung.

- Zur topischen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in
- 25 Cremes, Salben oder Lotionen verwendet werden.

- Um den gewünschten prophylaktischen oder therapeutischen Effekt zu erzielen, kann die Dosis des aktiven Grundbestandteils zwischen 0.01 und 50 mg pro kg Körpergewicht und pro Tag variieren.

- 30 Jede Einheitsdosis kann 0.05 bis 5000 mg, vorzugsweise 1 bis 1000 mg, des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger enthalten. Diese Einheitsdosis kann 1- bis 5-mal am Tag verabreicht werden, so dass eine tägliche Dosis von 0.5 bis 25000 mg, vorzugsweise 1 bis 5000 mg, verabreicht
- 35 wird.

Falls eine feste Zusammensetzung in Form von Tabletten zubereitet wird, wird der Hauptbestandteil mit einem pharmazeutischen Träger, wie Gelatine, Stärke, Laktose, Magnesiumstearat, Talk, Siliziumdioxid oder ähnlichem, gemischt.

5

Die Tabletten können mit Saccharose, einem Cellulosederivat oder einer anderen geeigneten Substanz beschichtet werden oder anders behandelt werden, um eine anhaltende oder verzögerte Aktivität aufzuweisen und um eine vorbestimmte Menge des aktiven Grundbestandteils kontinuierlich freizugeben.

10

Eine Zubereitung in Form von Gelatinekapseln wird durch Mischen des aktiven Bestandteils mit einem Streckmittel und Aufnehmen der resultierenden Mischung in weiche oder harte Gelatinekapseln erhalten.

15

Eine Zubereitung in Form eines Sirups oder Elixirs oder zur Verabreichung in Form von Tropfen kann aktive Bestandteile zusammen mit einem Süßstoff, der vorzugsweise kalorienfrei ist, Methylparaben oder Propylparaben als Antiseptika, einen Aromastoff und einen geeigneten Farbstoff enthalten.

20

Die wasser-dispersiblen Pulver oder Körnchen können die aktiven Bestandteile, gemischt mit Dispergiermitteln, Benetzungsmitteln oder Suspensionsmitteln, wie Polyvinylpyrrolidone, sowie Süßstoffe oder Geschmackskorrigentien, enthalten.

25

Eine rektale Verabreichung wird durch Verwendung von Zäpfchen erreicht, die mit Bindemitteln zubereitet werden, die bei rektaler Temperatur schmelzen, zum Beispiel Kakaobutter oder Polyethylenglykole. Eine parenterale Verabreichung wird bewirkt unter Verwendung von wässrigen Suspensionen, isotonischen Salzlösungen oder sterilen und injizierbaren Lösungen, die pharmakologisch verträgliche Dispergiermittel und/oder Benetzungsmittel, zum Beispiel Propylenglykol oder Polyethylenglykol, enthalten.

30

Der aktive Grundbestandteil kann auch als Mikrokapseln oder Zentrosome, falls geeignet mit einem oder mehreren Trägern oder Additiven, formuliert werden.

35

Zusätzlich zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeu-

tisch verträglichen Salzen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen andere aktive Grundbestandteile enthalten, die zur Behandlung der oben angegebenen Störungen oder Krankheiten nützlich sein können.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiterhin pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen mehrere aktive Grundbestandteile zusammen anwesend sind, wobei mindestens einer von diesen eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I ist.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen Antagonisten der sogenannten Rezeptoren der VasopressinOxytocin-Familie dar. Derartige Verbindungen kann man in geeigneten Tests, die die Affinität zu einem Rezeptor feststellen, untersuchen, wobei die Affinitätskonstante K_i ein Maß für die Potenz der Verbindungen und ein kleinerer Wert eine größere Potenz darstellt.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden zum Beispiel auf ihre Rezeptoraffinität zu Vasopressin-Rezeptoren wie V1a und V1b geprüft, sowie auf ihre Wirkung als Antagonisten der durch Vasopressin-vermittelten Wirkung in einem zellulären Test. Dabei zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I überraschend gute Wirkungen.
- 20 So haben die Beispiele 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 und 12 gute und sehr gute Affinitäten zu dem Vasopressin-Rezeptor V1b gezeigt und deren K_i -Werte liegen unter 100nM. Zudem zeigen einige dieser Verbindungen gute Selektivität gegenüber den anderen Rezeptoren der Vasopressin/Oxytocin-Rezeptor-Familie V1a, V2 und OT. Diese verbesserte Selektivität wird als wichtig erachtet, da nennenswerte Bindungen an diesen Rezeptoren die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen deutlich erhöht.
- 25 Die Durchführung der Tests kann für die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise gemäß den nachstehenden Testverfahrensweisen erfolgen.
- 30

Vasopressin V1a Rezeptorbindungstest

Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in DMSO auf 10^{-3} M bis 10^{-9} M weiter verdünnt. Diese DMSO-Lösungen werden mit Testpuffer 1:10 verdünnt. Im Testansatz wurde die Substanzkonzentration nochmals 1:10 verdünnt.

5

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt. Im Testansatz (0.250 ml) wurden Membranen (50 µg Protein in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM $MgCl_2$, 0.1 % BSA auf pH 7.4 mit HCl eingestellt)). von CHO-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1a Rezeptoren (Präparation V1a Klon 5.0, mit Protease-Inhibitoren, Roche complete Mini # 1836170) mit 0,04 nM ^{125}I -AVP (NEX128) in Inkubationspuffer (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M AVP bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

15

Nach Inkubation, 60 Minuten bei Raumtemperatur, wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchreihe durchgeführt.

20

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)).

25

Für die erfindungsgemäßen Beispiele wurden in dem obigen Test die Affinitäten zu dem humanen Vasopressin-Rezeptor V1b gemessen und Affinitätskonstanten bestimmt.

30

Vasopressin V1b Rezeptorbindungstest:

Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst und in DMSO auf 10^{-3} M bis 10^{-9} M weiter verdünnt. Diese DMSO-Vorverdünnungsreihe

35

wurden mit Testpuffer 1:10 verdünnt. Im Testansatz wurde die Substanzkonzentration nochmals 1:10 verdünnt.

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt. Im Testansatz (0.250 ml) wurden Membranen (58 µg Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V1b Rezeptoren (Präparation V1b-3H2, mit Protease-Inhibitoren, Roche complete Mini # 1836170) mit 1,5 nM ³H-AVP (8-Arg-Vasopressin, NET 800) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA auf pH 7.4 mit HCl eingestellt) (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶ M AVP bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

Inkubationspuffer: 50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1 % BSA auf pH 7.4 mit HCl eingestellt.

Nach Inkubation, 60 Minuten bei Raumtemperatur, wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenchrreihe durchgeführt.

Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)).

Für die erfindungsgemäßen Beispiele wurden in dem obigen Test die Affinitäten zu dem humanen Vasopressin-Rezeptor V1b gemessen und Affinitätskonstanten bestimmt.

Vasopressin V2 Rezeptorbindungstest:

Substanzen:

Die Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 10^{-2} M in DMSO gelöst. Die weitere Verdünnung dieser DMSO-Lösungen erfolgte in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1 % BSA, pH 7,4).

5

Membran Präparation:

CHO-K1 Zellen mit stabil exprimiertem humanem Vasopressin V2 Rezeptor (Klon 23) wurden abgeerntet und in 50 mM Tris-HCl und in Gegenwart von Proteaseinhibitoren (Roche complete Mini # 1836170) mit einem Polytron Homogenizer auf mittlerer Stellung 2x10 Sekunden homogenisiert und anschließend 1h bei 40.000 x g abzentrifugiert. Das Membranpellet wurde nochmals wie beschrieben homogenisiert und zentrifugiert und anschließend in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen, homogenisiert und in Aliquots eingefroren bei -190°C in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

15

Bindungstest:

Der Bindungstest wurde in Anlehnung an die Methode von Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)) durchgeführt.

Inkubationspuffer war: 50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4.

20

Im Testansatz (250 μl) wurden Membranen (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Protein in Inkubationspuffer) von CHO-K1-Zellen mit stabil exprimierten humanen V2 Rezeptoren (Zelllinie hV2_23_CHO) mit 1-2 nM ^3H -AVP (8-Arg-Vasopressin, PerkinElmer #18479) in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4) (totale Binding) oder zusätzlich mit steigenden Konzentrationen an Testsubstanz (Verdrängungsexperiment) inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 1 μM AVP (Bachem # H1780) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden durchgeführt.

25

Nach Inkubation (60 Minuten bei Raumtemperatur), wurde der freie Radioligand mittels Vakuumfiltration (Skatron cell harvester 7000) über Wathman GF/B Glasfaserfiltermatten abfiltriert und die Filter in Szintillationsgefäße überführt. Die Flüssigszintillationsmessung erfolgte in einem Tricarb-Gerät Model 2000 oder 2200CA (Packard). Die Umrechnung der gemessenen cpm in dpm wurde mit Hilfe einer Standardquenreihe durchgeführt.

35

Auswertung:

- Die Bindungsparameter wurden durch nichtlineare Regression in SAS berechnet. Die Algorithmen des Programms arbeiten analog zum LIGAND Auswerteprogramm (Munson PJ und Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). Der K_d-Wert von ³H-AVP zu den rekombinanten hV2-Rezeptoren beträgt 2,4 nM und wurde zur Bestimmung des K_i-Wertes herangezogen.

Oxytozin-Rezeptorbindungstest

- Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 10⁻² M oder 10⁻³ M in DMSO gelöst und mit Inkubationspuffer (50 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, pH 7,4) verdünnt.
- Konfluente HEK-293 Zellen mit transient exprimierenden rekombinanten humanen Oxytozinrezeptoren wurden bei 750 x g für 5 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Rückstand wurde in eiskaltem Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, 10 % Glycerin, pH7,4 und Roche Complete Protease-Inhibitor) aufgenommen und 20 Minuten bei 4 °C einem osmotischen Schock unterworfen. Danach wurden die lysierten Zellen bei 750 x g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert, der Rückstand in Inkubationspuffer aufgenommen und Aliquots von 10⁷ Zellen/ml hergestellt. Die Aliquots wurden bis zur Verwendung bei -80°C eingefroren.
- Am Tag des Versuches wurden die Zellen aufgetaut, mit Inkubationspuffer verdünnt und mit einer Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburg) homogenisiert. Der Reaktionsansatz von 0,250 ml setzte sich zusammen aus 2 bis 5x10⁴ rekombinante Zellen, 3-4 nM ³H-Oxytozin (Perkin Elmer, NET 858) in Anwesenheit von Testsubstanz (Hemmkurve) oder nur Inkubationspuffer (totale Bindung). Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶ M Oxytozin (Bachem AG, H2510) bestimmt. Dreifachbestimmungen wurden angesetzt. Gebundener und freier Radioligand wurden getrennt durch Filtration unter Vakuum mit Whatman GF/B Glasfaserfilter mit Hilfe eines Skatron Cell Harvester 7000. Die gebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeitszintillationsmessung in einem Tricarb Beta-Zählgerät, Modell 2000 oder 2200CA (Packard) bestimmt.

Die Bindungsparameter wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse berechnet (SAS), Analog zum Programm LIGAND von Munson und Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). Der K_d-Wert von ³H-Oxytozin zu den rekombinanten hOT-Rezeptoren beträgt 7.6 nM und wurde zur Bestimmung des K_i-Wertes herab-

5

Wirkung auf Vasopressin-induzierten Calcium-Anstieg in Zellen, die einen geklonten humanen Vasopressin-Rezeptor tragen

- 10 Die funktionelle Aktivität der Testsubstanzen wurde an CHO-K1 Zellen untersucht, die stabil mit dem humanen V1b Rezeptor transfiziert wurden. Je Vertiefung einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen wurden 50.000 Zellen ausgesät und über Nacht bei 37°C in gesättigter Wasserdampf-atmosphäre mit 5% CO₂ in Kulturmedium inkubiert. Das Kulturmedium bestand aus DMEM/Nut Mix F12 mit Glutamax I (Fa.
- 15 Invitrogen), 10% fötalem Kälberserum, 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin und 800 µg/ml Geneticin. Am nächsten Tag wurden die Zellen mit Kulturmedium gewaschen und mit einem Fluoreszenzfarbstoff für Kalzium nach den Angaben des Herstellers beladen (Ca⁺⁺-Plus-Assay Kit, Molecular Devices). Die Beladung der Zellen erfolgte in Gegenwart von Probenzid (1 Vol%). Die Testsubstanzen
- 20 wurden mit Kulturmedium verdünnt (Endkonzentration 10⁻¹⁰ bis 10⁻⁵M) und bei Raumtemperatur für 15 Minuten mit den mit Farbstoff beladenen Zellen inkubiert. Danach wurde Arg-Vasopressin (10⁻⁸M) zugegeben und das maximale Fluoreszenzsignal mit einem FLIPR-96 Messgerät (Molecular Devices) bestimmt. Konzentrationswirkungskurven wurden mit nichtlinearen Regressionsalgorithmen erstellt
- 25 (GraphPad Prism 3.0). K_b Werte wurden aus IC₅₀ Werten nach Cheng und Prusoff berechnet ($K_b = IC_{50} / (1 + L / EC_{50})$).

- Für die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) wurden gemäß den obigen Tests die Affinitäten zu dem humanen Vasopressin-Rezeptor V1b gemessen und die Affinitätskonstanten (K_i) bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die V1b Rezeptoraffinität ausgewählter Verbindungen aufgeführt (++) bedeutet < 50 nM und + bedeutet 50-500 nM).
- 30

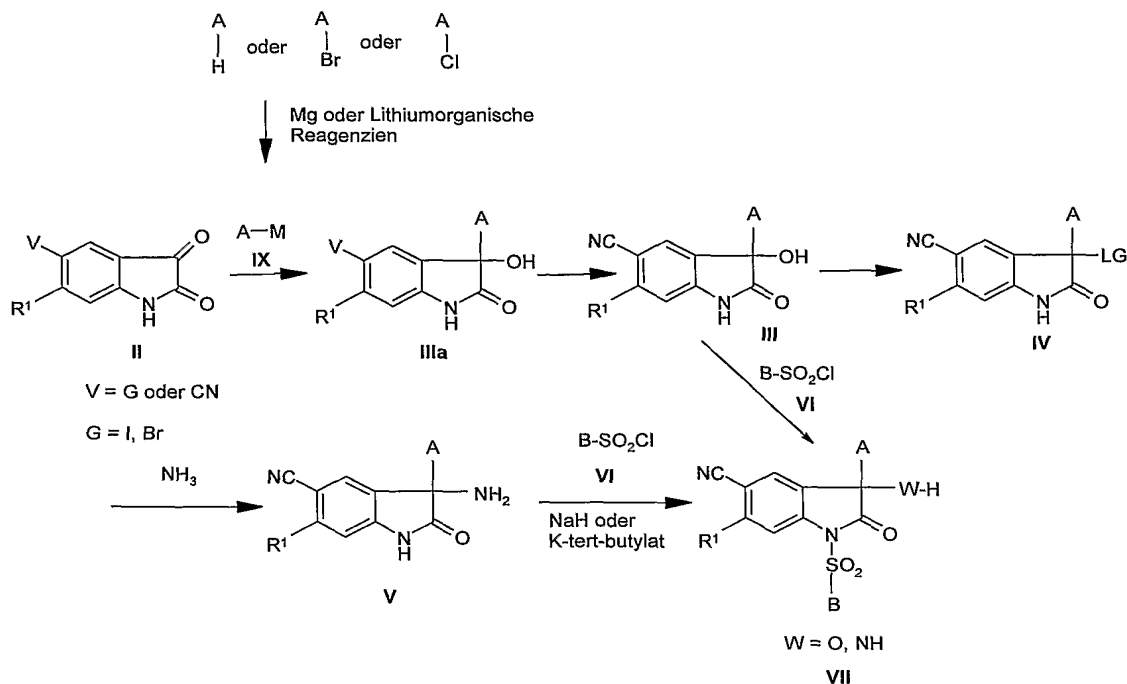
Tabelle 1:

Beispiel	V1b Ki
1	++
2	++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	+
8	+
10	+
11	++
12	++

Im Folgenden werden beispielhafte Synthesewege zur Herstellung der erfindungs-
5 gemäßen Verbindungen beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Oxindole kann auf verschiedenen Wegen
erfolgen und ist in den Syntheschemata 1-4 skizziert. Bei diesen Synthesche-
mata besitzen die Variablen die gleichen Bedeutungen wie in der allgemeinen For-
10 mel (I).

SYNTHESESCHEMA 1

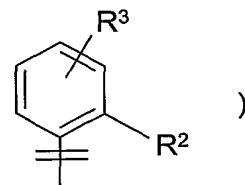


M = MgBr, MgCl oder Li

LG = Fluchtgruppe

5

Ausgehend von Aromaten A-H oder A-Br oder A-Cl (A =



10

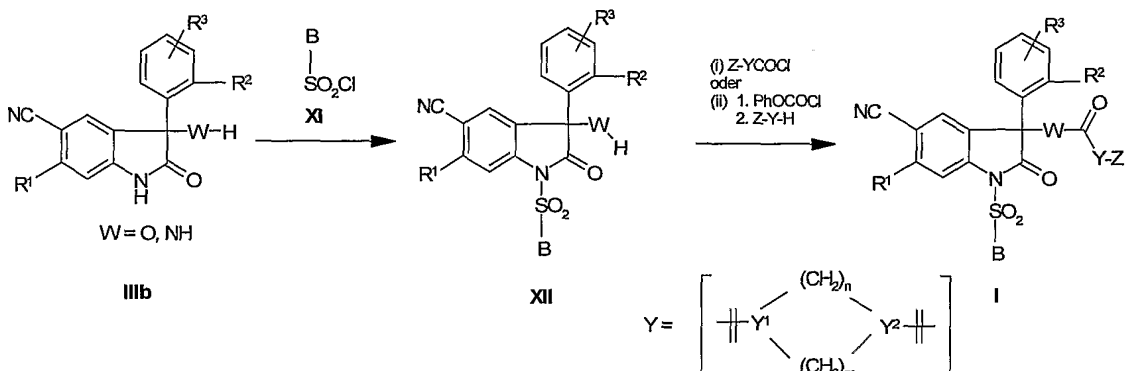
die in üblicher Weise unter Bildung von A-M (IX) metalliert werden, wie zum Beispiel als Grignard-Verbindung oder Organolithium-Verbindung, können die 3-Hydroxy-oxindole IIIa durch Addition IX an Isatine II erhalten werden. Die metallierten Verbindungen IX können in üblicher Weise aus Halogen- oder Kohlenwasserstoffverbindungen erhalten werden. Beispielhafte Vorschriften sind im Houben-Weyl, Methoden zur Organischen Chemie, Bd. 13, 1-2, Kap. Mg- bzw. Li-Verbindungen, enthalten. Die Isatine II sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden in Analogie zu in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt (Advan-

ces in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky and A.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58; J. Brazil. Chem. Soc. 12, 273-324, 2001).

Die 3-Hydroxyoxindole IIIa tragen in 5-Stellung ein CN, Br oder I. Im Falle von Br und I können diese Reste mit KCN unter Pd(0)-Katalyse in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF) unter Zusatz von Basen wie K_2CO_3 oder anderen Carbonaten und Aminen bei höherer Temperatur in die 5-Cyano--3-hydroxy-oxindole III überführt werden. Als Pd(0)-Salze kann man zum Beispiel Übergangsmetallkomplexe verwenden, die in situ aus $PdCl_2$ oder $PdOAc_2$ durch Zugabe von Phosphinen wie Tris(ortho-tolyl)phosphin hergestellt werden. Ebenso können kommerzielle Palladium-Komplexe oder Phosphin-Liganden eingesetzt werden. Es ist auch möglich, die Cyanid-Einführung an späterer Stelle in der Synthesesequenz durchzuführen, zum Beispiel an den Verbindungen V, VII oder auch I, wenn dort anstelle des CN in 5-Stellung am Oxindol I oder Br steht.

Die 3-Hydroxy-oxindole III können in die Verbindungen IV überführt werden, welche eine Fluchtgruppe LG in 3-Stellung tragen, wobei die Fluchtgruppe LG eine übliche Abgangsgruppe wie zum Beispiel Halogenid, Mesylat oder Tosylat, sein kann. So kann zum Beispiel (LG = Chlor) das Zwischenprodukt IV durch Behandlung des Alkohols III mit Thionylchlorid in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, hergestellt werden. Alternativ können Alkohole III in das Mesylat IV mittels Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin, umgewandelt werden. Die Verbindungen IV werden anschließend mit Ammoniak umgesetzt, wobei die Amine V erhalten werden. Zum Beispiel können derartige Substitutionsreaktionen mit Aminen in Gegenwart einer Base wie *N,N*-Diisopropylethylamin die analogen 3-Amino-oxindole V ergeben. Nach Deprotonierung mit einer starken Base, wie zum Beispiel Kalium-*tert*-butylat oder Natriumhydrid, in DMF kann V anschließend durch Behandlung mit Sulfonsäurechloriden VI in die Verbindung VII umgewandelt werden. In analoger Weise können ausgehend von den Alkoholen III die entsprechenden Derivate VII mit $W = O$ erhalten werden.

SYNTHESESCHEMA 2



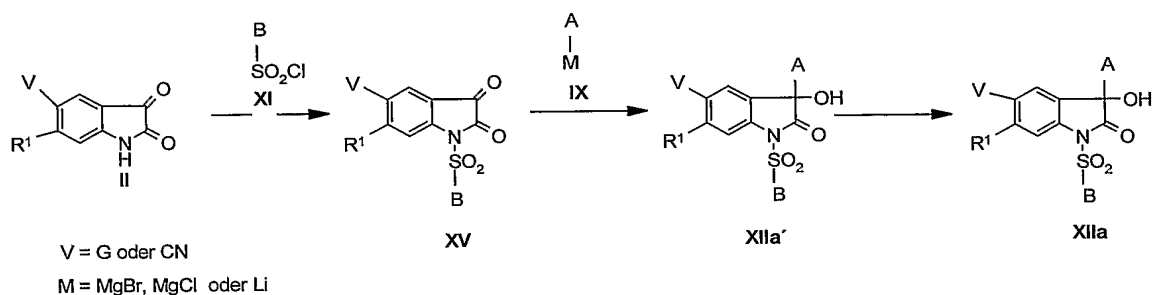
5 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I werden die Oxindole IIIb
 zunächst mit Sulfonsäurechloriden XI unter den bereits oben beschriebenen Bedin-
 gungen umgesetzt. Die eingesetzten Sulfonsäurechloride XI können entweder käuf-
 lich erworben oder in analoger Weise zu bekannten Verfahren (siehe z.B. J. Med.
 Chem. 40, 1149 (1997)) hergestellt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen
 I werden auf verschiedenen Wegen, ausgehend von den sulfonylierten Verbindun-
 10 gen XII, hergestellt: Geeignete Routen sind beispielsweise (i) Umsetzung mit Car-
 bamoylchloriden Z-Y-CO-Cl in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethyla-
 min; (ii) Aktivierung mit Chlorameisensäurephenylester in Gegenwart einer Base,
 wie zum Beispiel Pyridin und anschließende Umsetzung mit Aminen Z-Y-H, gege-
 benenfalls bei erhöhter Temperatur. Die Amine Z-Y-H können entweder käuflich
 15 erworben oder nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I, welche ein funktionalisier-
 tes Stickstoffatom in der 3-Stellung tragen (z.B. Amide, Sulfonamide, Carbamate
 und Harnstoffe) erfolgt analog zum Syntheschema 2: Die 3-Amino-oxindole XII
 20 (W = NH) werden durch Umsetzung mit Reagenzien für die Derivatisierung von
 Aminogruppen, wie zum Beispiel Carbonsäuren, Carbonsäurechloriden, Carbon-
 säureanhydriden, Sulfonsäurechloriden, Chloroformaten, Isocyanaten oder Carba-
 moylchloriden, in die erfindungsgemäßen Verbindungen I überführt, wobei im all-
 gemeinen übliche Methoden benutzt werden (siehe J. March, Advanced Organic
 Chemistry, 1992, 4th edition., Wiley, New York, p. 417-421; 499; 903). Außerdem
 25 kann die 3-Aminogruppe in den Verbindungen XII (W = NH) substituiert werden
 durch Behandlung mit Alkylierungsmitteln, wie zum Beispiel Alkylbromiden, -iodiden
 oder -mesylaten, sowie durch Umsetzung mit Aldehyden oder Ketonen in Gegen-

wart von Reduktionsmitteln, wie zum Beispiel Natriumcyanoborhydrid, im Sinne einer reduktiven Aminierung (J. March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4th edition., Wiley, New York, p. 411; 898).

- 5 Alternativ können die Bausteine XII nach dem in Syntheschema 3 gezeigten zweistufigen Verfahren hergestellt werden.

SYNTHESESCHEMA 3



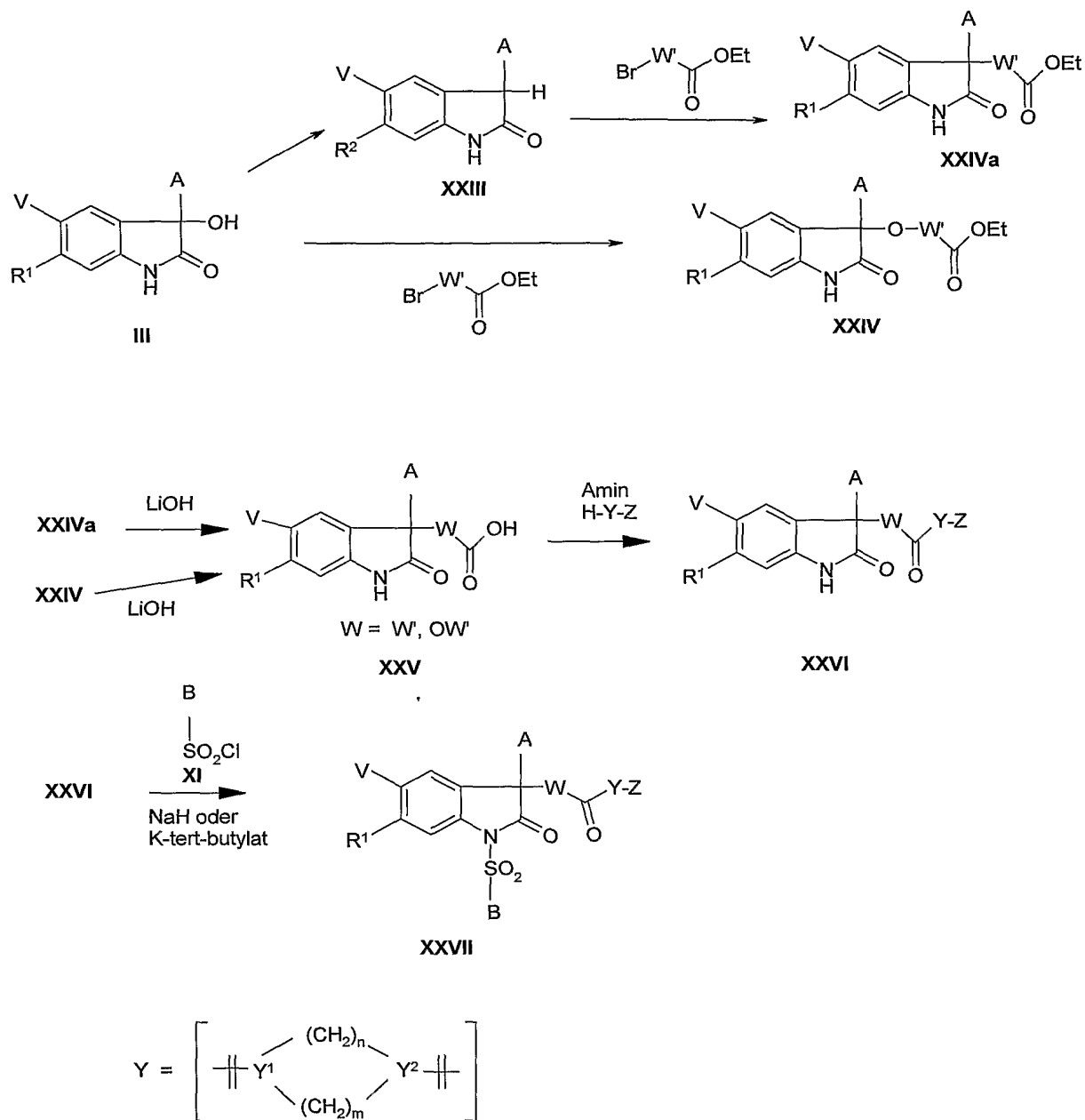
10

Sulfonylierte Isatine XV werden durch Deprotonierung von Isatinen II mit einer starken Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butanolat, und anschließende Behandlung mit Sulfonsäurechloriden XI erhalten. Die Verbindungen XIIa' werden im zweiten Schritt des Syntheseschemas 3 durch Addition von metallierten Verbindungen IX an die 3-Ketogruppe der Sulfonyl-isatine XV erhalten.

15

Analog wie im Syntheschema 1 kann die Cyanideinführung mit KCN zum Produkt XIIa erfolgen. Die Vorschriften sind analog den oben beschriebenen Verfahren.

SYNTHESESCHEMA 4



Im Syntheschema 4 sind Wege zu Verbindungen, in denen W variiert werden
 5 kann, skizziert. Alkohole III werden mit Halogencarbonsäureestern zu den Deriva-
 ten XXIV umgesetzt, wobei bevorzugt Bromcarbonsäureester und Chlorcarbonsäu-

reester verwendet werden, aber auch analoge Mesylate oder Tosylate und ähnliche Verbindungen, in denen eine Abgangsgruppe vorhanden ist, können verwendet werden. Die Reaktionen können zum Beispiel in polaren Lösungsmitteln, wie DMF oder Tetrahydrofuran (THF), unter Zusatz von basischen Stoffen, wie zum Beispiel

5 NaH, Kalium-tert.-butanolat, Natriummethanolat, Trialkylaminen oder Kaliumcarbonat, durchgeführt werden. Die Reaktionen können bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, wie der Siedetemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt werden. Analog wird die Reaktion des Indol-2-ons XXIII zu XXIV durchgeführt, wobei man die Verbindungen XXIVa erhält. Die Indolone XXIII können entweder aus den ana-

10 logen Alkoholen III durch Reduktion der Alkoholgruppe, zum Beispiel mit Triethylsilan oder analog Mullock, E.B. et al., J.Chem.Soc. C, 1970, 6, 829-833, Ghosal, S. et al., Ind. J.Chem., 1969m 7, 1095-1097 und US 2,759,935 synthetisch hergestellt werden. Die Ester XXIV bzw. XXIVa können mit Säuren, wie HCl und H₂SO₄ oder Basen, wie NaOH, KOH oder LiOH, in die Carbonsäuren XXV überführt werden,

15 wobei üblicherweise in Lösungsmitteln, wie Alkoholen oder THF, unter Zusatz von wässrigen Säuren oder Basen bei Raumtemperatur oder Temperaturen von 25-70°C gearbeitet wird. Die Carbonsäuren XXV können in die Derivate XXVI überführt werden, indem die Carbonsäuren mit zum Beispiel Aminen unter Nutzung von üblichen Kupplungsbedingungen, wie sie zum Beispiel in R.C.Larock, Comprehensive

20 Organic Transformations, Wiley 1999, Chap.9 aufgeführt sind, umgesetzt werden. Die Einführung des Sulfonsäure-Rests B-SO₂- erfolgt in analoger Weise wie oben beschrieben. Alternativ zum Schema 4 können die beiden letzten Schritte auch in umgekehrter Weise durchgeführt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Beispiel 1

4-(Thiazol-2-yl)piperazine-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-
5 (chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

1a) 3-(2-Ethoxyphenyl)-3-hydroxy-5-iod-indol-2-on

4 g (164 mMol) Magnesiumspäne und 5% der gesamten 2-Brom-1-ethoxybenzol-Menge wurden in 20 ml Ether gegeben, und nach Zugabe von wenig Iod wurde, bis
10 die Reaktion ansprang, vorsichtig erwärmt. Zu der siedenden Lösung wurden 33,1 g (165 mMol) 2-Brom-1-ethoxybenzol, gelöst in 100 ml Ether, langsam so zuge-
tropft, dass die Reaktion unter leichtem Sieden kontinuierlich ablief. Anschließend wurden unter leichter Kühlung auf 20°C 15 g (54,9 mMol) 5-Iodisatin in 400 ml was-
serfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Danach wurde alles noch 2 h bei Raumtem-
15 peratur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren in eine wässrige NH₄Cl-Lösung gegossen. Diese wässrige Phase wurde mehrmals mit Ethylacetat extra-
hiert und die vereinigten wässrigen Phase viermal mit Wasser gewaschen, getrock-
net und im Vakuum eingeengt, wobei das Produkt als kristalliner Niederschlag an-
fiel. Man erhielt 19,2 g des Produktes.

20

1b) 5-Cyano-3-(2-ethoxyphenyl)-3-hydroxy-indol-2-on

37,2 g (94 mMol) des Produktes 1a und 11,1 g (94 mMol) Zinkcyanid wurden in 300 ml DMF auf 95 °C erwärmt. Anschließend wurden 1.6g (1,38 mMol) Tetrakis-
(triphenylphosphin)-palladium(0) portionsweise alle 10 Minuten zugegeben. Nach
25 45 Minuten wurde das Reaktionsgemische auf Eiswasser gegossen und mit Ethyl-
acetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand
kristallisiert aus wenig Ethylacetat. Man erhielt 24 g des Produktes.

30 1c) 3-(2-Ethoxy-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

Zu 5.5 g (18.7 mMol) des Zwischenproduktes 1b in 40ml DMF werden bei 0°C 2.3 g (10,6 mMol) Kalium-tert.-butanolat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1h gerührt. Danach wurden 4,25g (18,7 mMol) 8-Chinolinsulfonsäurechlorid bei 0°C
35 zugegeben. Man rührte die Reaktionslösung drei Stunden bei 0°C und anschlie-

ßend noch 16h bei Raumtemperatur. Diese Reaktionslösung wurde auf wässrige K_2CO_3 -Lösung gegossen, wobei ein Niederschlag anfiel, der isoliert wurde. Dieser Festkörper wurde in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 6.2 g des Produktes.

1d) 4-(Thiazol-2-yl)piperazine-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

Zu 3 g (6,2 mMol) des Zwischenproduktes 1c in 30ml Pyridin wurden bei 0°C 3,4 g (21,6 mMol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Alles wurde noch 1h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf wässrige K_2CO_3 -Lösung gegossen und der erhaltene Niederschlag isoliert. Dieser Niederschlag wurde in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde noch aus Ether kristallisiert. Man erhielt 3.3 g eines Feststoffes. Zu 100 mg dieses Feststoffes in 5 ml THF wurden 112 mg 4-(1-Thiazol-2-yl)-piperazin gegeben und alles für 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde alles für 4h am Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 80 mg des Produktes.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.25(3H), 2.75(2H), 3.1(1H), 3.25(1H), 3.4(2H), 3.6(2H), 3.8(1H), 4.05(1H), 6.6(1H), 6.8(1H), 6.95(1H), 7.15-7.35(3H), 7.4(1H), 7.6(1H), 7.65(1H), 7.75(1H), 8.1(1H), 8,15(1H), 8.55(1H), 8.65(1H) und 8.75(1H) ppm.

Beispiel 2

4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-amid

2a) 3-Amino-5-cyano-3-(2-ethoxyphenyl)-indol-2-on

8,0 g (27,2 mMol) des Zwischenprodukts 1b und 43 ml (54,4mMol) Pyridin wurden in 70 ml Methylenchlorid gelöst. Bei 0°C wurden anschließend 3 ml (40,8 mMol) $SOCl_2$ langsam zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung noch 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann in Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Dieser Rückstand wurde bei 0°C in eine Lösung aus 300 ml 0.5M NH_3 -Lösung in Dioxan und 150 ml Methylenchlorid gegeben. Alles wurde bei Raumtemperatur 16h

gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand in Wasser aufgeschlämmt. Der Niederschlag wurde abgetrennt und aus wenig Methanol umkristallisiert. Man erhielt 4.7 g des Produktes.

5 2b) [5-Cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-karbaminsäure-phenylester

Zu 2.5g (8.5mMol) des Produktes 2a, gelöst in 50ml Pyridin, wurden bei 0°C 1,2 ml (9,38 mMol) Chlorameisensäurephenylester zugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 16h gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf
10 Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (AcOEt) extrahiert. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 3.9 g des Produktes.

15 2c) 4-Pyridin-4-yl-piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-amid

4 g (8,5 mMol) des Zwischenproduktes 2b und 5,6 g (34,1 mMol) 1-(4-Pyridyl)-piperazin wurden für 16h bei Raumtemperatur in 70 ml Tetrahydrofuran gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die Wasserphase wurde noch zweimal
20 mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Ethylacetatphasen wurden nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Ethanol gelöst und diese Lösung in Ether eingetropft, wobei ein Feststoff entstand, der isoliert wurde. Es wurden 1.9 g des Produktes erhalten.

25 2d) 4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-amid

Zu 200 mg (0.41 mMol) des Zwischenproduktes 2c in 4 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei 0°C portionsweise 51 mg (0.46 mMol) Kalium-tert.-butanolat zugegeben und alles ca. 60 Minuten gerührt. Anschließend wurden 104 mg (0.46
30 mMol) 8-Chinolinsulfonsäurechlorid bei 0°C zugegeben. Es wurde alles 16h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 1M NaOH gegossen, wobei ein Niederschlag anfiel, der isoliert wurde. Dieser Niederschlag wurde chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH = 9/1) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde aus CH₂Cl₂/Ether kristallisiert. Man erhielt 68 mg
35 des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.5(3H), 3.2-3.4(8H), 4.1-4.3(2H), 6.5(1H), 6.6(2H), 6.9(2H), 7.15(1H), 7.4(1H), 7.6(1H), 7.7(2H), 8.1(1H), 8.2(1H), 8.25(2H), 8.4(1H), 8.55(1H) und 8.75(1H) ppm.

- 5 Folgende Verbindungen wurden in analoger Weise zu den Beispielen 1 und 2 unter Benutzung von methodischen Verfahren, die analog zu den beschriebenen Methoden sind, hergestellt:

Beispiel 3

- 10 4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(thien-3-yl-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-amid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.5(3H), 3.3-3.6(8H), 4.15(1H), 4.25(1H), 6.6(2H), 6.65(1H), 6.95(2H), 7.05(1H), 7.3(1H), 7.35(1H), 7.5-7.7(3H), 8.0(1H), 8.3(2H) und 8.35(1H) ppm.

15

Beispiel 4

4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(thien-3-yl-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.2(3H), 3.15-3.35(4H), 3.35-3.5(2H), 3.75-3.9(3H), 4.0(1H), 6.65(2H), 6.8(1H), 7.05(1H), 7.25(1H), 7.35(2H), 7.55(1H), 7.65(1H), 7.7(1H), 8.05(1H) und 8.3(3H) ppm.

Beispiel 5

4-(Pyridin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25(3H), 2.75(2H), 3.2-3.4(2H), 3.5(2H), 3.6(2H), 3.8(1H), 4.05(1H), 6.6(1H), 6.65(1H), 6.8(1H), 6.95(1H), 7.0(1H), 7.2-7.35(2H), 7.4(1H), 7.5(1H), 7.6-7.7(2H), 7.75(1H), 8.1(1H), 8.15(2H), 8.55(1H), 8.7(1H) und 8.75(1H) ppm.

30

Beispiel 6

4-(Pyrimidin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25(3H), 2.65(2H), 3.5(4H), 3.7-3.9(3H), 4.05(1H), 6.5(1H), 6.8(1H), 7.0(1H), 7.2-7.35(2H), 7.4(1H), 7.6(1H), 7.65(1H), 7.7(1H), 7.85(1H),

8.1(3H), 8.2(1H), 8.3(2H), 8.55(1H), 8.65(1H) und 8.75(1H) ppm.

Beispiel 7

5 4-(Pyrazin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.2(3H), 2.75(2H), 3.25(1H), 3.35(1H), 3.6(4H), 3.8(1H), 4.05(1H), 6.8(1H), 7.0(1H), 7.2-7.35(2H), 7.4(1H), 7.6(1H), 7.65(1H), 7.75(1H), 7.85(1H), 8.1(3H), 8.2(1H), 8.65(1H), 8.7(1H) und 8.75(1H) ppm.

10 Beispiel 8

4-(Thiazol-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(thien-3-yl-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.25(3H), 3.2(3H), 3.4(2H), 3.55(2H), 3.7-3.9(3H), 4.05(1H), 6.6(1H), 6.8(1H), 7.05(1H), 7.2(1H), 7.25(1H), 7.3(1H), 7.35(2H), 7.55(1H), 7.65(1H), 7.7(1H), 8.05(1H) und 8.35(1H) ppm.

Beispiel 9

20 4-(5-Cyano-pyridin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(thien-3-yl-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.2(3H), 3.25(2H), 3.6(2H), 3.7-3.9(5H), 4.0(1H), 6.55(1H), 6.8(1H), 7.05(1H), 7.25(1H), 7.35(2H), 7.55(1H), 7.65(2H), 7.7(1H), 8.05(1H), 8.3(1H) und 8.4(1H) ppm.

Beispiel 10

25 4-(5-Cyano-pyridin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(thien-3-yl-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-amid
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.3(3H), 3.4(4H), 3.7(4H), 4.15(1H), 4.2(1H), 6.55(1H), 6.65(1H), 6.95(2H), 7.05(1H), 7.3(1H), 7.4(1H), 7.5-7.75(4H) 8.35(1H) und 8.4(1H) ppm.

30

Beispiel 11

35 4-(5-Cyano-pyridin-2-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-(chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.2(3H), 2.75(2H), 3.35(1H), 3.5(1H), 3.5-3.7(4H), 3.8(1H), 4.05(1H), 6.5(1H), 6.8(1H), 6.95(1H), 7.2(1H), 7.3(1H), 7.4(1H), 7.5-7.7(3H),

7.75(1H), 8.1(1H), 8.15(1H), 8.4(1H), 8.55(1H), 8.7(1H) und 8.75(1H) ppm.

Beispiel 12

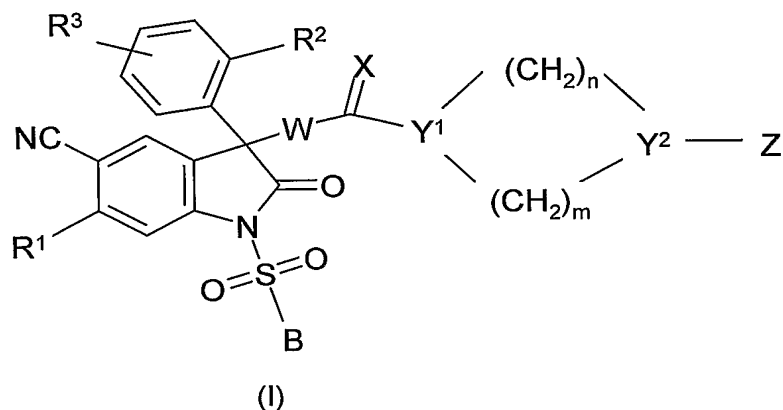
4-(Pyridin-4-yl)piperazin-1-karbonsäure-[5-cyano-3-(2-ethoxy-phenyl)-2-oxo-1-
5 (chinolin-8-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-ester

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.25(3H), 2.7(2H), 2.95-3.2(2H), 3.3(2H), 3.6(2H), 3.8(1H), 4.05(1H), 6.55(1H), 6.8(1H), 6.95(1H), 7.2-7.4(2H), 7.45(1H), 7.6(1H), 7.65(1H), 7.75(1H), 8.1(1H), 8.2(1H), 8.2(2H), 8.55(1H), 8.7(1H) und 8.75(1H) ppm.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5



worin

10

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, O -(C_1 - C_4 -Alkyl), Cl oder F ist;

R^2 O - C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl oder Cl ist;

15

R^3 Wasserstoff, F, Cl, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $CON(C_1-C_4$ -Alkyl)(C_1-C_4 -Alkyl), $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0$ - C_4 -Alkyl)en) $CONH_2$, $NH(C_0-C_4$ -Alkyl)en) $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{1-2}$ -OH, O - C_1 - C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ - O - C_1 - C_4 -Alkyl, O - C_0 - C_4 -Alkyl)en-Phenyl, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl ist;

20

B ein mono-, bi- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem darstellt, das aus 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Ringgliedern bestehen kann, wobei die Ringglieder neben Kohlenstoff auch ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder sieben gleiche oder verschiedene Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S sein können und die Heteroglieder in einem, in zweien oder verteilt in den Cyclen stehen können, wobei das Ringsystem maximal gleichzeitig ein S-Ringglied, zwei O-

25

45

Ringglieder und 4 N-Ringglieder enthalten kann, und wobei das Ringsystem aber mindestens ein S-, O- oder N-Ringglied enthält,

wobei

5

B zusätzlich mit einem, zwei, drei oder vier Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^4 , R^5 , R^6 und R^7 substituiert sein kann, wobei R^4 , R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NH(C_{0-4}\text{-Alkyl})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH , $O-C_1-C_4\text{-Alkyl}$, $(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-3}-CH_3$, $O-C_{0-4}\text{-Alkyl-Phenyl}$, $Phenyl$, $C_1-C_6\text{-Alkyl}$, $C_2-C_6\text{-Alkenyl}$ und $C_2-C_6\text{-Alkynyl}$;

10

15

W O, CH_2 oder NH ist;

X O, NH oder N-CN ist; und

20

Y^1 C oder N ist;

Y^2 C oder N ist;

25

m 1 oder 2 ist;

n 2 oder 3 ist;

30

Z ein mono-, bi- oder tricyclischer heteroaromatischer Ring mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atomen als Ringglieder und 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N, S und O, als Ringglieder ist,

35

wobei Z zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander die nachstehend genannten Bedeutungen haben können; nämlich

5 R^8 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

15 R^9 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkylen})CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{0-2}$ -OH, O- C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ -O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkynyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sein kann;

und

25 R^{10} Wasserstoff, Cl, F, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl oder C_0-C_4 -Alkylen-Phenyl sein kann;

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

30

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, O- $(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, Cl oder F ist,

35

R^2 O- C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkyl oder Cl ist

- 5 R^3 Wasserstoff, F, Cl, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $CON(C_1-C_4$ -Alkyl)(C_1-C_4 -Alkyl), $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0$ - C_4 -Alkyl) $CONH_2$, $NH(C_0-C_4$ -Alkyl) $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $NHCOCH_3$, NO_2 , $(CH_2)_{1-2}$ -OH, $O-C_1-C_6$ -Alkyl, $(CH_2)_{1-2}$ - $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $O-C_0-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl ist,
- 10 B ein mono-, bi- oder tricyclisches heteroaromatisches Ringsystem darstellt, das aus 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Ringgliedern bestehen kann, wobei die Ringglieder neben Kohlenstoff auch ein, zwei, drei, vier, fünf, sechs oder sieben gleiche oder verschiedene Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus O, N und S sein können und die Heteroglieder in
- 15 einem, in zweien oder verteilt in den Cyclen stehen können, wobei das Ringsystem maximal gleichzeitig ein S-Ringglied, zwei O-Ringglieder und 4 N-Ringglieder enthalten kann, und wobei das Ringsystem aber mindestens ein S-, O- oder N-Ringglied enthält,
- 20 wobei B zusätzlich mit einem, zwei, drei oder vier Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus R^4 , R^5 , R^6 und R^7 substituiert sein kann, wobei R^4 , R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 ,
- 25 OCF_3 , $CONH_2$, $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $CON(C_1-C_4$ -Alkyl)(C_1-C_4 -Alkyl), $NHCHO$, $NH(C_0-C_4$ -Alkyl) $CONH(C_1-C_4$ -Alkyl), $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $(CH_2)_{0-2}$ - $O-(CH_2)_{0-3}$ - CH_3 , $O-C_0-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Phenyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl und C_2-C_6 -Alkinyl;
- 30 W O, CH_2 oder NH ist;
- X O, NH oder N-CN ist;
- 35 Y^1 C oder N ist;

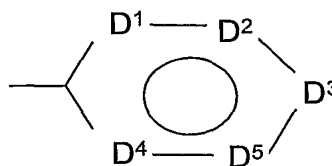
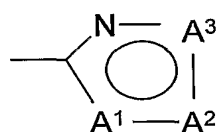
Y^2 C oder N ist;

m 1 oder 2 ist;

5 n 2 oder 3 ist;

Z ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten

10



oder

15

Z ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, 5-Azaindolyl, 6-Azaindolyl, 7-Azaindolyl, Imidazo[1,5-a]pyridinyl und Pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, wobei

20

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

A^1 N, C, O oder S sein kann;

25

D^1 , D^2 , D^3 , D^4 und D^5 unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei mindestens eine der Variablen D^1 , D^2 , D^3 , D^4 oder D^5 N ist

30

und wobei Z jeweils zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander die nachstehend genannten Bedeutungen haben können; nämlich

35

R^8 Wasserstoff, Cl, Br, I, F, $(CH_2)_{0-2}$ -CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $COOH$, $CONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $CON(C_1-C_4\text{-Alkyl})(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NHCHO$, $NHCONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-Alkyl})CONH_2$, $NH(C_0-C_4\text{-$

Alkyl)CONH(C₁-C₄-Alkyl), NHCOCH₃, NO₂, (CH₂)₀₋₂-OH, O-C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)₁₋₂-O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₀-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl) sein kann,

5

R⁹ Wasserstoff, Cl, Br, I, F, (CH₂)₀₋₂-CN, CF₃, OCF₃, CONH₂, COOH, CONH(C₁-C₄-Alkyl), CON(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl), NHCHO, NHCONH₂, NH(C₀-C₄-Alkyl)CONH₂, NH(C₀-C₄-Alkyl)CONH(C₁-C₄-Alkyl), NHCOCH₃, NO₂, (CH₂)₀₋₂-OH, O-C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)₁₋₂-O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₀-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl) sein kann,

10

und

15

R¹⁰ Wasserstoff, Cl, F, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann;

20

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

25

R¹ Wasserstoff ist,

30

B ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Imidazolyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Phthalazinyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl und Indolyl, und der ausgewählte Rest mit einem, zwei, drei oder vier Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ substituiert sein kann, wobei R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten

35

50

ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO₂, O-C₁-C₄-Alkyl, (CH₂)₁₋₂-O-(CH₂)₀₋₂-CH₃ und C₁-C₆-Alkyl;

5 R² O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, oder Cl ist;

R³ Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OC₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl ist;

W O, NH oder CH₂ ist;

10 X O, NH oder N-CN ist;

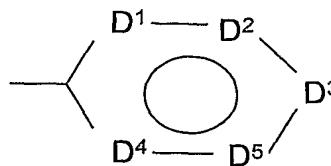
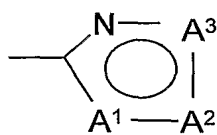
Y¹ C oder N ist;

15 Y² C oder N ist;

m 1 oder 2 ist;

n 2 oder 3 ist;

20 Z ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten



25

oder

30

Z ein Rest ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, 5-Azaindolyl, 6-Azaindolyl, 7-Azaindolyl, Imidazo[1,5-a]pyridinyl und Pyrazolo[1,5-a]pyridinyl,

wobei

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

5 A^1 N, C, O oder S sein kann;

D^1 , D^2 , D^3 , D^4 und D^5 unabhängig voneinander und unabhängig von ihrem jeweiligen Auftreten C oder N sein können, wobei aber mindestens eine der Variablen D^1 , D^2 , D^3 , D^4 oder D^5 N ist

10

und wobei

Z jeweils zusätzlich durch die Reste R^8 , R^9 und R^{10} substituiert sein kann, wobei R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

15

R^8 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

20

R^9 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 , OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl) oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)(C_1 - C_4 -Alkyl) sein kann;

25

R^{10} Wasserstoff, F, Cl oder C_1 - C_4 -Alkyl, sein kann,

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

R^1 Wasserstoff ist,

35

52

R^2 OCH_2CH_3 ist,

R^3 Wasserstoff ist,

5 B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Chinoliny, Thienyl Pyridyl und Pyrimidinyl, die jeweils mit den Resten R^4 und R^5 substituiert sein können, wobei R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO_2 , O- C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl;

10

W O, CH_2 oder NH ist;

X CO, NH oder N-CN ist;

15

Y^1 C oder N ist;

Y^2 C oder N ist;

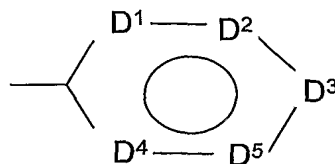
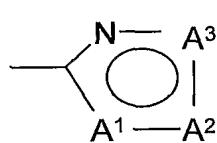
m 2 ist;

20

n 2 ist;

Z ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten

25



wobei

A^2 und A^3 unabhängig voneinander N oder C sein können;

30

A^1 N, C, O oder S sein kann;

D¹, D², D³, D⁴ und D⁵ unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei aber mindestens eine der Variablen D¹, D², D³, D⁴ oder D⁵ N ist,

5 und wobei

Z jeweils durch die Reste R⁸, R⁹ und R¹⁰ substituiert sein kann, wobei R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

10

R⁸ Wasserstoff, Cl, F, CN, CF₃, OCF₃, CONH₂, NHCOCH₃, NO₂, OH, OC-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)(C₁-C₄-Alkyl) sein kann;

15

R⁹ Wasserstoff, F, Cl, OCH₃ oder C₁-C₄-Alkyl sein kann;

R¹⁰ Wasserstoff ist;

20

sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

25

R¹ Wasserstoff ist;

R² OCH₂CH₃ ist;

30

R³ Wasserstoff ist;

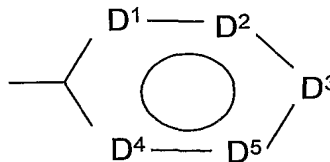
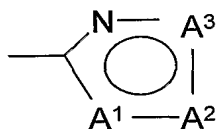
B ein cyclischer Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten Chinoliny, Thienyl, Pyridyl und Pyrimidinyl, die jeweils mit den Resten R⁴ und ⁵ substituiert sein können, wobei R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, beste-

35

54

hend aus Wasserstoff, F, Cl, CN, NO₂, O-C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₆-Alkyl;

- 5 W O, CH₂ oder NH ist;
- X CO oder NH ist;
- Y¹ N ist;
- 10 Y² N ist;
- m 2 ist;
- n 2 ist;
- 15 Z ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten



20 wobei

A² und A³ unabhängig voneinander N oder C sein können;

A¹ N, C, O oder S sein kann;

25

D¹, D², D³, D⁴ und D⁵ unabhängig voneinander C oder N sein können, wobei mindestens eine der Variablen D¹, D², D³, D⁴ oder D⁵ N ist

30

und wobei Z jeweils durch die Reste R⁸, R⁹ und R¹⁰ substituiert sein kann, wobei R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander die nachstehenden Bedeutungen haben können, nämlich

- 5 R^8 Wasserstoff, Cl, F, CN, CF_3 , OCF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, NO_2 ,
 OH, OC- C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$ oder
 $N(C_1-C_4-Alkyl)(C_1-C_4-Alkyl)$ sein kann;
- R^9 Wasserstoff, F, Cl, OCH_3 oder C_1 - C_4 -Alkyl sein kann;
- R^{10} Wasserstoff ist;
- 10 sowie ihre tautomeren, enantiomeren und/oder diastereomeren Formen,
 und deren Prodrugs, sowie die physiologisch verträglichen Salze der ge-
 nannten Verbindungen.
- 15 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit einer Bindungsaffinität
 K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner etwa 100nM.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Selektivität zum
 Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-
 Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$
20 größer als 1 ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Selektivität zum
 Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-
 Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ grö-
25 ßer als 1 ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Selektivität zum
 Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin (OT)-Rezeptor
 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(OT)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.
- 30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität
 K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und eine Sele-
 ktivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-
 Rezeptorsubtyp V1a aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$
35 größer als 1 ist.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und eine Selektivität zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei der Quotient aus $K_i(OT)/K_i(V1b)$ größer als 1 ist.
13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ und $K_i(V2)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.
14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.
15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeitige Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V2)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.
16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die eine Bindungsaffinität K_i zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b von kleiner 100nM und gleichzeiti-

- 5 ge Selektivitäten zum Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1b gegenüber dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V1a, dem Vasopressin-Rezeptorsubtyp V2 und dem Oxytocin(OT)-Rezeptor aufweisen, wobei die Quotienten aus $K_i(V1a)/K_i(V1b)$, $K_i(V2)/K_i(V1b)$ und $K_i(OT)/K_i(V1b)$ jeweils größer als 1 sind.
17. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 10 18. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16.
- 15 19. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Vasopressin-abhängigen und/oder Oxytocin-abhängigen Krankheiten.
- 20 20. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus von Diabetes insipidus, Enuresis nocturna, Inkontinenz, Krankheiten, bei denen Blutgerinnungsstörungen auftreten und zur Verzögerung der Miktion.
- 25 21. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mindestens einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt, Koronarer Spasmus, instabile Angina, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplastie), Ischemien des Herzens, Störungen des renalen Systems, Ödeme, renalem Vasospasmus, Nekrose des renalen Cortex, Hyponaträmie, Hypokalämie, Schwartz-Bartter Syndrom, Störungen des Gastrointestinaltraktes, gastritischem Vasospasmus, Hepatozirrhose, Magen- und Darmulkus, Emesis, auftretender Emesis
- 30 bei der Chemotherapie, und Reisekrankheit.
- 35

22. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von affektiven Störungen.
- 5
23. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Angststörungen und stressabhängigen Angststörungen.
- 10
24. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Gedächtnisleistungsstörungen und/oder Morbus Alzheimer.
- 15
25. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Psychosen und/oder psychotischen Störungen.
- 20
26. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe des Cushing-Syndroms.
- 25
27. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schlafstörungen.
- 30
28. Verwendung von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von depressiven Erkrankungen.
- 35
29. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe vasomotorischer Störungen.

- 5 30. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von mit einem Drogenentzug verbundenen Störungen.
- 10 31. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie.
- 15 32. Verfahren zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung eines Säugetiers, das einer Behandlung bedarf, durch Verabreichen einer wirksamen Menge von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Behandlung von mindestens einer Krankheit oder Störung nach einem der Ansprüche 19 bis 31.
- 20 33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei es sich bei dem Säugetier um einen Menschen, ein nichtmenschliches Tier oder ein nichtmenschliches transgenes Tier handelt.
- 25 34. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 16, die nach an sich bekannten Verfahrensschritten und/oder unter analoger Anwendung von an sich bekannten Verfahrensschritten für den zuständigen Fachmann in Kenntnis der vorliegenden Erfindung herstellbar sind.

